Lane Medical Library

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Heidelberg.
Vorstand: Prof. Dr. A. Schmincke).

Ueber Veronalvergiftung unter besonderer Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen Befunde mit einem eigenen Fall.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

Vorgelegt von **Erich Ottnat.**

Kaiserslautern
Hofbuchdruckerei Hermann Kayser (Inh. Fritz Hildebrand)
1936

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153303_0093

Die anatomische Untersuchung der Vergiftungen und der durch sie am Körper der Menschen und Versuchstiere gesetzten Veränderungen hat sich auch auf das Centralnervensystem erstreckt. Das gilt insbesondere seit der Zeit, seit der man mit besonderen Methoden an das Studium der pathologischen Histologie des Nervensystems heranging, also praktisch genommen, seit den letzten 30 Jahren.

Im pathologischen Institut Heidelberg kam ein Fall von Tod durch Veronalvergiftung zur Beobachtung. Das Nervensystem wurde auf die durch die Vergiftung gesetzten Veränderungen untersucht. Darüber soll weiter unten berichtet werden. —

Der Fall diente mir als Ausgangspunkt für eine allgemeine Orientierung über das Thema der Veronalvergiftung überhaupt.

Ehe ich das hier für die Veränderungen des Centralnervensystems Bekannte zusammenstelle, möchte ich dem Leser einen Ueberblick über die Veronalvergiftung an sich und den dabei zur Beobachtung kommenden anatomischen Befund geben.

Zunächst möchte ich aber noch kurz auf die chemische Zusammensetzung des Veronals, seine Eigenschaften und seine Bedeutung in der Pharmakologie eingehen, da mir dies bei der Betrachtung der toxischen Wirkungen des Veronals bei Tier und Mensch notwendig erscheint.

Das Veronal ist ein Harnstoffderivat (Diäthylbarbitursäure) mit der Strukturformel:

$$\begin{matrix} C_2\ H_5 & \quad & CO{-}NH \\ C_2\ H_5 & \quad & CO{-}NH \end{matrix}$$

Es wurde verhältnismäßig spät im Jahre 1903 von Emil Fischer und Mehring entdeckt und als pharmazeutisches Präparat in die Reihe der Schlafmittel eingeführt. Von Pick, der nachgewiesen hat, daß die Schlafmittel ihrem Mechanismus nach in zwei Klassen zerfallen, nämlich in „corticale Narcotica", die ihren Angriffspunkt in der Hirnrinde haben und in „thalamischer Narcotica" (hauptsäch-

lich Harnstoffderivate), die auf den Gehirnstamm wirken, wird es den letzteren zugeteilt.

Wie bereits erwähnt, ist Veronal infolge seiner hervorragenden hypnotischen Wirkung ein ausgezeichnetes Schlafmittel, das fast alle Mittel dieser Art in den Hintergrund verdrängt hat. Schon bei einer Dosis von 0,5 Gramm findet sich in der Regel schon nach einer halben Stunde Schlaf ein, der meist tief, traumlos und erquickend ist und vor allem selten unangenehme Nachwirkungen zur Folge hat. Die therapeutischen Maximaldosen pro Tag schwanken zwischen 0,75 und 1,5 Gramm, während man die tödliche Menge auf etwa 8—10 Gramm veranschlägt. Wie harmlos also Veronal (als Therapeuticum) in kleinen Dosen verabreicht ist, zeigt der große Sprung von der theropeutisch wirksamen Dosis bis zur tödlichen Dosis.

Veronal ist hauptsächlich indiziert bei nervöser Schlaflosigkeit, bei Epilepsie, bei Delirium tremens, Schwangerschaftserbrechen und Seekrankheit etc. So günstig die Wirkung des Veronals in den meisten Fällen ist, so darf doch seine Harmlosigkeit nicht überschätzt werden. Einmal liegt seine Schwäche darin, daß es in auch noch so geringen Mengen gemessen verhältnismäßig langsam ausgeschieden wird. Schon nach einer einzigen Dosis von 0,5 Gramm dauert die Ausscheidung mehrere Tage. Man wird es daher auf keinen Fall einem Patienten mit Herzinsuffizienz oder einer Nierenschädigung geben. Ferner kann Veronal, wenn auch in kleinen Mengen verabreicht, bei häufigem Genuß schon zu leichten Vergiftungserscheinungen führen. Symptome, wie z. B. geistige und körperliche Schwäche, Gewichtsverlust, Obstipation, Erbrechen, Schwindel und epileptiforme Krämpfe, sind öfters beschrieben worden. Man spricht bei solchen Fällen von chronischer Veronalvergiftung im Gegensatz zu der akuten Veronalvergiftung, die bei bei einmaligem Genuß einer großen Menge (10 Gr.) Veronals eintritt.

Meine Aufgabe soll nun sein, über wichtige Beobachtungen und insbesondere pathologisch-anatomische Befunde, die bei akuter tödlicher Veronalvergiftung an Tier und Mensch gemacht worden sind, zu berichten unter besonderer Berücksichtigung eines Falles, der am hiesigen pathologischen Institut zur Beobachtung kam.

Bald nach der Einführung des Veronals unter die pharmazeutischen Präparate und nachdem es in den freien Handel gelangt war, dem Publikum also in beliebig großen Mengen erhältlich und bekannt geworden war, daß es in großen Mengen genossen tödlich wirkt, stellten sich auch schon die ersten Selbstmorde mit diesem Mittel ein. Solche Erfahrungen forderten natürlich nun die genaueste Kenntnis der Wirkungen des Veronals bis zu tödlichen

Mengen auf den menschlichen Organismus, ob es zur Organveränderungen führt und wie es aus dem Körper ausgeschieden wird. Man versuchte auf dem Wege des Tierversuches, sich darüber Klarheit zu verschaffen.

Darin haben sich zweifellos Bachem und Römer große Verdienste erworben, indem sie die einschlägigen Tierversuche über die Toxikologie des Veronals angestellt haben. Bei seinen ersten Versuchen befaßte sich Bachem mit der Dauer des Aufenthaltes des Veronals im Tierkörper und seiner Ausscheidung aus demselben. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß große Mengen Veronals sofort, d. h. nach einmaliger Verabreichung im Körper etwa zur Hälfte zerstört werden (abgebaut) zur anderen Hälfte mit dem Harn zur Ausscheidung gelangen. Schon drei Tage nach der letzten Veronalgabe ließen sich in den einzelnen Organen des getöteten Tieres nur mehr ganz winzige Mengen von Veronal quantitativ nachweisen (es handelte sich hier nicht um tödliche Dosis). Weiterhin machte er Versuche an Kaninchen, um die Ablagerung des Veronals bei akuter Vergiftung in den einzelnen Organen nachzuweisen: das Tier bekam 2 Gramm Veronal per Os, schlief schnell ein und ging nach 1½ Stunden zugrunde. Im Harn der Blase (27 ccm) fanden sich noch 0,041 Gr. Die Analyse aus den einzelnen Organen ergab

Organ	Menge	Veronal	Veronal in Proz. d. Organs
Blut	110 ccm	0,0466	0,042
Gehirn	7,5 g	0,054	0,072
Leber	100 g	0,022	0,022
Niere	17 g	0,0063	0,037

Von besonderem Interesse ist die verhältnismäßig große Affinität des Veronals zum Gehirn und zu seinen lipoidreichen Zellen, eine Tatsache, die mit der intensiven hypnotischen Wirkung im Einklang steht. Bei näherer Betrachtung der Zahlen, die den Veronalgehalt des Hirnes angeben, ergibt sich, daß eine Konzentration von 0,016 Prozent (beim Kaninchen!) genügt, um die Ganglienzellen dieses Organs bis zum Schlaf zu lähmen. — Lipoidhaltig ist auch das Blut, und es scheint das Veronal auch hierfür eine gewisse Affinität zu besitzen. Dagegen scheint nach Bachems Untersuchungsergebnissen Leber keine Prädilektionsstelle für Veronal zu haben — wenigstens bei der akuten Vergiftung. — Ebensowenig die Niere.

Bemerkenswert und nicht ohne praktische Wichtigkeit ist vielleicht noch die Tatsache, die sich aus Bachems Versuchen ergab, daß sich schon nach einigen Stunden nur noch eine ganz kleine Menge von Veronal im Magen nachweisen läßt, weil sie zeigt, wie zwecklos eine Magenspülung bei einer Veronalvergiftung schon nach wenigen Stunden sein kann.

Während Bachem in seinen Versuchen lediglich den Veronalgehalt der einzelnen Organe bei Vergiftung qualitativ nachwies, erzielten Jakobi und Roemer in ihren Versuchen an Fröschen, Kaninchen und Katzen äußerst interessante Wirkungsbilder bei tödlicher Veronalintoxikation. Ihrer Versuchsfolge entsprechend, möchte ich zuerst an dieser Stelle ihre Ergebnisse bei Fröschen anführen. Den Tieren wurde gewöhnlich das Veronal in den Bauchlymphsack eingeimpft. Als tödliche Ganzdosis stellten sich 1,5 Gramm Veronal pro Kilogramm Körpergewicht heraus. Von dieser Dosis ab trat in allen Fällen der Tod ein. Die ersten narkotischen Erscheinungen traten je nach der Größe der Gabe nach 2—3 Minuten auf. Sie äußerten sich im Verlust des Drehreflexes, in Schwäche des zentralen motorischen Apparates, sodaß sich die Tiere auf dem Teller hin und her schütteln ließen, ohne den Versuch zu machen, wegzuspringen, in Herabsetzung der Augenreflexe und in der Unmöglichkeit, aufrecht zu sitzen. Bei Gaben von 1,5 Gramm pro Kg. Körgewicht trat eine Erholung nicht mehr ein. Die Reflexe kehrten nicht wieder. Der Herzschlag wurde immer langsamer, die Diastole immer breiter und langdauernder. Schließlich nach 1½—5 Stunden war keine Bewegung mehr wahrzunehmen. Bei der Sektion fand man die Venen überall stark mit Blut gefüllt. Im Herzbeutel eine geringe Menge seröser Flüssigkeit. Das Herz lag breit und völlig in Diastole da. Die Herzspitze war meistens noch etwas kontrahiert. Von den Versuchen an 33 Fröschen wurde in allen Fällen eine (absteigende) Lähmung des Großhirns und später des Rückenmarks konstatiert. Für Katzen und Kaninchen fanden sie als tödliche Ganzdosis 0,4 Gramm. Von dieser Dosis ab erfolgte bei keinem Tier mehr Erholung.

Als Hauptsymptome im Verlauf der Veronalintoxikation wurden beobachtet: nach 16—20 Minuten eine Parese der hinteren Extremitäten, nach weiteren 10—45 Minuten Einnehmen von Seitenlage, Herabsetzung der Reflexe und der Schmerzempfindung, Vermehrung der sekretotischen Prozesse, Husten, Trachealrasseln. Der Tod trat ein nach wenigen Stunden bis zu 1—2 Tagen.

Die Sektion der an Veronal verendeten Tiere — Kaninchen — ergibt stets den gleichen Befund: das Herz steht in der Systole still, während der rechte Ventrikel oft noch stark dilatiert, sehr schlaff und reichlich mit Blut gefüllt ist. Sämtliche großen Venen sind mit Blut gefüllt. Die inneren Organe, Leber, Nieren, vor allem der Darm, nach abwärts zunehmend, sind hochgradig hyperämisch. An den Nieren sind Rinde und Pyramiden gut zu unterscheiden. Alle Schleimhäute zeigen Hyperämie. Die Bronchien sind reichlich mit Schleim gefüllt. Die Schleimhaut stark gerötet. Die Lungen sind meist lufthaltig, aber durchsetzt von zahlreichen mehr oder minder großen bronchopneumonischen Herden.

Der Verlauf bei Katzen ist ähnlich: Bei einer Dosis von 0,3 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht endet die Vergiftung letal. Nach 15—20 Minuten wird das Tier schläfrig. Zugleich stellt sich eine Parese der hinteren Extremitäten ein, während die vorderen intakt bleiben. Das Tier gerät in mehr oder weniger starke Aufregung und taumelt im Käfig umher. Nachdem es öfters hingestürzt ist, sich mühsam wieder aufgerichtet hat, bleibt es unfähig, sich wieder zu erheben, nach 30—40 Minuten liegen und verfällt in einen Narkoseschlaf, aus dem es jedoch zunächst noch leicht zu wecken ist. Sodann stellen sich Zuckungen des Gesichtes und des Nackenfells ein, die sich bald über den ganzen Körper und die Extremitäten verbreiten. Nach 1—2 Stunden treten ausgesprochene klonische Krämpfe der Extremitäten auf, ferner Steigerung der sekretorischen Vorgänge. Später tritt Trachealrasseln ein, (bezw. hinzu). Besonders auffallend ist bei Katzen das erhebliche Absinken der Körpertemperatur (bis zu 23 Grad im Rectum). Bei nicht eintretender Erholung vermehren sich die krampfartigen Erscheinungen, die Reflexe verschwinden allmählich ganz, Puls, Atmung und Temperatur sinken immer wetier ab, und im tiefsten Koma erfolgt nach einigen Stunden bis zu drei Tagen der Exitus. In verschiedenen Fällen konnte man feststellen, daß der Tod nicht unmittelbar durch die Veronalvergiftung erfolgt ist: da Symptome der Erholung eingetreten waren, sondern als Folge einer daraus entstandenen Aspirationspneumonie.

Die Sektion der Tiere ergab: Hyperämie sämtlicher innerer Organe. Die Venen waren allenthalber mit Blut gefüllt. Der linke Ventrikel blutleer und kontrahiert. Der rechte dilatiert und mit Blut gefüllt. Die Vorhöfe meist schlaff und dilatiert. Die L u n g e n im allgemeinen lufthaltig, enthalten aber ausgebreitete bronchopneumonische Herde. Trachea und Bronchien mit Schleim gefüllt. Die Schleimhaut stark gerötet. M a g e n und D a r m hochgradig hyperämisch, ebenso die N i e r e n k a p s e l, N i e r e und L e b e r. Aus dem in der Blase vorhandenen Urin konnte meistens noch Veronal isoliert werden.

Die oben genannten Symptome, bezw. anatomischen Befunde, die man an toxisch verendeten Tieren feststellen konnte, fanden in den Fällen von Veronalvergiftung beim Menschen ihre Bestätigung, wenigstens in ihren Gesamtzügen.

Liegt überhaupt beim Menschen eine Veronalvergiftung vor, so handelt es sich fast ausschließlich um Selbstmord. Statistisch nachgewiesen ist, daß hauptsächlich Frauen, bei Suicid Veronal benutzen; doch auch ein ganz erheblicher Prozentsatz von Männern, besonders in den letzten Jahren, hat mit diesem Präparat dem Leben ein Ende bereitet.

Es sind verschiedene Arten von derartigen Vergiftungen beschrieben, wie z. B. die chronische Veronalvergiftung oder die akute Veronalvergiftung. Uns interessieren hier jedoch lediglich Fälle der akuten Veronalvergiftung mit tödlichem Ausgang, in dem Veränderungen der Organe bei der Sektion festgestellt werden können.

Wie schon anfangs erwähnt, ist die tödliche Ganzdosis beim Menschen mit 8—10 Gramm veranschlagt, was jedoch nicht heißen soll, daß bei dieser Dosis der Tod eintreten muß. Es sind Fälle zur Beobachtung gekommen, wo bei Genuß von mehr als 10 Gramm das Leben noch gerettet werden konnte, und solche, wo eine Dosis von kaum 7 Gramm verhältnismäßig rasch trotz theropeutischer Maßnahmen den Tod herbeiführte. So berichtet Bachem von einer Patientin, die nach einer Dosis von 5 Gramm Veronal starb, Willkox von einer 42jährigen Frau, die nach 20 Stunden tot im Bett gefunden wurde, nachdem sie 7 Gramm zu sich genommen hatte. Remmel wiederum erwähnt einen Fall von einem jungen Manne, der nach Genuß von 10 Gramm ohne Schaden davon kam; derselbe ging 2 Jahre später an einer Dosis von 25 Gramm zugrunde. Noch viele andere Fälle sind beschrieben, die zeigen, wie verschieden die Veronalmenge sein kann, um eine tödliche Wirkung hervorzurufen. Zweifellos besteht bei solchen Menschen, die nach verhältnismäßig geringem Veronalgenuß Vergiftungserscheinungen anzeigen oder gar zugrunde gehen, eine Idiosynkrasie gegen das Veronal.

Die klinischen Erscheinungen bei Fällen tödlicher Veronalvergiftung zeigen untereinander, wenigstens in den Grundsymptomen, beim Menschen wie beim Tier, größte Aehnlichkeit.

Hampke berichtet von einem Patienten, der 13 Gramm Veronal zu sich genommen hatte, folgendes Bild: Patient wurde in schwer komatösem Zustand eingeliefert, das Aussehen war zyanotisch, die Atmung langsam. Ferner zeigte sich Schüttelfrost. Koneal- und Pupillenreflexe waren auszulösen, dagegen die oberen und unteren Extremitäten tonisch und die Patellarreflexe gesteigert. Später waren die Pupillen starr. Die Pupillenreaktion fehlte vollkommen. Der Tod erfolgte unter sehr starker Zyanose. Umber schreibt von einer 22jährigen Patientin, die 20 Gramm Veronal eingenommen hatte. Sie lag im tiefsten Koma. Die Extremitäten kalt, die Pupillen mittelweit, reagierten nicht. Sämtliche Sehnenreflexe an den unteren und oberen Extremitäten, sowie Hautreflexe erloschen. Am nächsten Tag Pupillen eng, zeigten jedoch deutliche Reaktion. Am 3. Tage machte die Patientin einen etwas besseren Eindruck, war nicht mehr komatös. Korneal- und Konjunktivalreflexe immer noch erloschen. Patellar, Achillessehnenreflexe, Fußsohlenreflexe nicht auslösbar. Unter steigender Temperatur entwickelte sich eine lobuläre Pneumonie, an der am 5. Tage der Tod eintrat. Von Schneider wird folgendes Bild beschrieben: 45jährige Frau nahm in selbstmörde-

rischer Absicht 11 Gramm Veronal zu sich. Wenige Minuten später sank sie bewußtlos nieder. Es traten klonische Zuckungen in den Extremitäten auf. Weiterer Befund ergab: Bewußtlosigkeit, Rötung des Gesichtes, hochgradig verengte Pupillen, Muskelflimmern im Gesicht und am Halse. Puls klein, rhytmisch. Nach 24 Stunden war noch Zyanose vorhanden. Puls klein, rhythmisch. 5 Stunden später waren die Körpertemperaturen auf 38,5 Grad gestiegen. Es bestanden starke Schweiße. Nach weiteren 6 Stunden wurde der Puls immer kleiner und die Atmung unregelmäßig und flach, und es erfolgte Exitus unter Zunahme der Zyanose und Sinken der Temperatur nach 46 Stunden nach Aufnahme des Giftes.

Seifert faßt die Hauptsymptome der akuten Veronalvergiftung nach Angaben der verschiedensten Autoren kurz zusammen: Benommenheit, Schlafsucht, rauschähnlicher Zustand, taumelnder Gang,

Zyanose, kühle Extremitäten und Olygurie. Das Verhalten der Pupillen meist sehr verschieden angegeben.

Diese Fälle mögen uns ein ungefähres Bild der klinischen Erscheinungen bei akuter Veronalvergiftung mit tödlichem Ausgang gegeben haben!

Mannigfaltig sind die Sektionsbefunde makroskopischer und mikroskopischer Art, die bei dem verhältnismäßig zahlreichen Material erhoben worden sind. In Anbetracht dieser großen Zahl sollen nur einige Befunde, die mir interessant und als Ergänzung für das Gesamtbild der tödlichen Veronalvergiftung wichtig erscheinen, angeführt werden.

Willkose behauptet zwar, daß er in seinen zahlreichen Sektionen nichts Charakteristisches außer einer Hyperämie verschiedener Organe und bronchopneumonische Herde in den Lungen gefunden habe. Jedoch die sorgfältige Untersuchung, besonders die mikroskopische anderer Pathologen widersprechen dieser Behauptung.

Herrmann gibt in einem Fall folgenden Befund bekannt: beiderseitige konfluierende Bronchopneumonie, Haemangiom der Leber, starke Hyperämie sämtlicher Organe, Hydrops des peripheren Teiles.

Histologischer Befund: Herz: äußerlich kräftig rot gefärbt, äußerst feine Fettinfiltration der Muskelfasern. Kapillarendothelien vielfach dicht mit feinen und gröberen Fettröpfchen beladen. Leber: Fettinfiltration, feintropfig. Die Kapillarendothelien mit feinen Fettröpfchen infiltriert. Die Milz ist in einzelnen Zellen der Keimzentren dicht mit frischen Fettröpfchen angefüllt, fast vollkommen frei von Fett ist die Milzpulpa. Nur das Endothel der Kapillaren zeigt starken Gehalt an feinen Fettröpfchen. Nieren, relative Fettarmut. Das Endothel der Kapillaren streckenweise mit Fettröpf-

chen beladen. Auch im Zentralnervensystem sehr starker Fettgehalt der Kapillarendothelien. Befund in sämtlichen, mikroskopisch untersuchten Organen ist also mit Ausnahme der Niere eine hochgradige fettige Degeneration der Gefäße und Kapillarendothelien.

Sehr lehrreich und interessant ist ferner ein Sektionsbefund, der von Schubiger veröffentlicht wurde: gut genährte Frau. Geringe Zyanose des Gesichtes. Herz: ziemlich schlaff. Im linken Ventrikel einige geringe Blutungen in und unter dem Endokard. Die linke Niere ergab keinen besonderen Befund. Die rechte Niere dagegen wies eine Anzahl allerfeinster Blutungen auf. Die Leber war schlaff, mit zahlreichen diffusen gelblichen Herden. Magen: sehr zahlreiche feinste Blutungen in der Nähe der Cardia bis zur Magenmitte. Gehirn: geringe allgemeine Hyperämie. Lungen: Beginnende Bronchopneumonie beider Unterlappen.

Der mikroskopische Befund ergab folgendes Bild: Niere: trübe, diffus verbreitete Schwellung des Epithels der sezernierenden Harnkanälchen. Die Kerne der Epithlien färben sich garnicht mehr. Aus vielen, im Schnitt getroffenen Kanälchen sind Epithelien herausgefallen, in anderen zu einer homogenen Masse geworden. Die Zellen der ableitenden Harnkanälchen zeigen deutlich gefärbte Kerne. Das Zellprotoplasma auch hier im Zustand der trüben Schwellung und des Zerfalls, nur nicht in so fortgeschrittenem Maße, wie in den secernierenden Kanälchen. Die Zellen der Bowman'schen Membran der Glomeruli sind aufgequollen, ganz abgelöst oder herausgefallen. Die Kapillarschlingen sind stark erweitert, entweder mit nekrotischem Epithek umgeben oder dann mit Blut überfüllt. Ungefähr die Hälfte der Glomeruli zeigen außer dem Schwund der Bowman'schen Membran keine weiteren Veränderungen. Große Nierengefäße haben normale Wände, erweitertes Lumen, sind größtenteils blutleer. In der Gegend der Nierenwände sind ausgedehnte parenchymatöse Blutungen vorhanden. Nur wenige Nierenepithlien haben Fetttröpfchen im Protoplasma. Leber: zwischen den Acini erweiterte leere Gefäße. Sowohl Pfortaderäste als Venae centrales weit und meistens leer. Die Kerne der Leberzellen färben sich sehr intensiv. $^3/_4$ des Lebergewebes sind stark verfettet. Größere und kleinere Fetttröpfchen füllen die Leberzellen aus.

Rommel beschreibt zwei Fälle, wobei er einen ganz spezifischen Nierenbefund feststellt und von einer sogenannten Veronaledese spricht: im ersten Falle handelte es sich um einen Studenten, der sich mit Veronal vergiftet hatte. Der Sektionsbefund ergab: die Nieren von schlaffer Konsistenz, von braunroter Farbe und glatter Oberfläche. Die Gefäße der Oberfläche waren prall gefüllt. Auf dem Durchschnitt deutliche Rinden- und Markzeichnung. Die Rinde erschien nicht verbreitert. Das Parenchym war nicht durchsichtig und

hatte fleckenweise einen gelben Ton. Nierenbecken ohne Befund. Den ähnlichen Befund lieferte in einem 2. Fall eine Frau.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren in beiden Fällen ergab eine schwere Epithelnekrose, insbesondere der Tubuli contorti und der aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleifen. Die absteigenden Schenkel lassen stellenweise eine Kernfärbung noch erkennen, vielfach sind auch sie völlig degeneriert. Die Konturen der Kanälchen sind in dem zarten bindegewebigen Interstitium gut sichtbar, ihr Epithel ist in klumpige, homogen aussehende Massen umgewandelt. Nur die Malpighi'schen Körperchen zeigen allenthalben deutliche Kernfärbung, haben normale Größe und einen schmalen leeren Kapselraum; ganz vereinzelte sind etwas atrophisch und weisen dann eine verdickte, mit van Gieson-Lösung sich rot färbende Kapsel auf. Eine Fettfärbung mit Sudan III ergibt negatives Resultat.

Auffallend ist hier nun die Tatsache, daß sich intra vitam in beiden Fällen klinisch und mikroskopisch chemisch keinerlei Anhaltspunkte für Nephritis finden ließen, während die Sektion eine ausgesprochene Epithelnekrose, besonders der Tubuli contorti ergab. Die Seltenheit eines solchen Befundes bei Infektionskrankheiten und Vergiftungen veranlaßten Rommel das in dieser Weise veränderte Organ als „Veronalniere" zu bezeichnen.

Nach Betrachtung der pathologischen Veränderungen der angeführten Organe wird der Leser die an sich naheliegende Frage stellen: wie verhält sich eigentlich das Zentralnervensystem, bezw. welchen Befund wird es bei der tödlichen Veronalintoxikation bieten. Bei Beginn der Arbeit ist das Veronal als „thalamisches Narkoticum", das in erster Linie auf den Gehirnstamm seine Wirkung ausübt, charakterisiert worden. Ferner zeigten die Tierversuche Bachems beim qualitativen Nachweis des Veronals in den verschiedenen Organen, daß der Veronalgehalt des Gehirns bei weitem am größten ist. Bei den klinischen Beobachtungen zeigte sich nach toxischen Dosen tiefster Schlaf, bei dem Erwecken durch einen Reiz nicht möglich ist, oder komatöser Zustand mit Erloschensein aller Reflexe. Das klinische Bild allein schon muß unsere Aufmerksamkeit bei der Sektion auf das Centralnervensystem hinlenken. Hier sind wir am ehesten geneigt anzunehmen, daß sich pathologische Veränderungen feststellen lassen werden. Die Durchsicht der verschiedensten bisher bei tödlichen Fällen von Veronalvergiftung niedergelegten Sektionsprotokolle bereitet aber eine große Enttäuschung. Bei den meisten ist ein negativer Gehirnbefund angegeben; nur wird von einigen Autoren eine allgemeine Hyperämie des Gehirns erwähnt. Nur in ganz vereinzelten Fällen wurde das Centralnervensystem einer mehr oder weniger ergebnisreichen Untersuchung unterzogen. Die Ergebnisse der Untersuchung werden im folgenden zusammengestellt werden.

Husmann fand im Centralnervensystem einen sehr starken Fettgehalt der Kapillarendothelien. Belhoderasky beobachtete einen Fall von Veronalvergiftung, wobei er zu dem Schluß kam, daß Veronal eine periphere Kapillarlähmung verursachte. Entsprechend den sich hieraus ergebenden Stoffwechselstörungen treten in den Ganglienzellen Verfettungen auf. An der Glia fanden sich leichte Proliferation und regressive Veränderungen. Von den blutüberfüllten Gefäßen war das Blut in Form kleiner Haermorrhagien ausgetreten. Das ganze histologische Bild war ähnlich den Veränderungen, die bei der Wernicke'schen Polioencephalitis zu beobachten sind. Ueberhaupt zeigt öfters der Gehirnbefund das Aussehen einer „Encephalitis haemorrhagica", bei starker Hyperämie in der geschwollenen Hirnsubstanz vielfache kleine Blutungen, also das Bild der Purpura cerebri.

Ein sehr interessanter Fall dieser Art nach tödlicher Veronalvergiftung hat Weimann beschrieben:

Es handelt sich um eine 42jährige Frau, die nach Genuß von 5 Gramm Veronal 4 Tage nach der Einlieferung in das Krankenhaus zum Exitus kam. Neben einer hypostatischen Pneumonie bot sich bei der Sektion folgender Gehirnbefund:

Im Längsblutleiter und an den Sinus an der Basis viel flüssiges Blut. Die Hirnhäute sehr stark hyperämisch. Auf Schnitten durch das Gehirn im Mark zahllose, dicht nebeneinanderstehende Blutpunkte, nicht abwischbar, also Blutungen darstellend; sie fehlten nur dicht unter der Rinde und in letzterer selbst, auch in Richtung der Stammganglien nahmen sie ab. Die Stammganglien selbst, innere Kapsel und tiefer gelegene Hirnteile, besonders auch das Kleinhirn, zeigten ebenfalls vermehrte Blutpunkte, die aber alle abwischbar waren.

Als besonders aufschlußreich erweist sich der mikroskopische Befund. Am auffälligsten waren die mit der Hirnpupera zusammenhängenden Veränderungen an den Gefäßen im Mark; diese waren stark erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Außerdem fanden sich überall im Hemispärenmark zerstreut zahllose Blutungen, zum Teil Diapedesisblutungen, zum Teil Ringblutungen. Rhexisblutungen fehlten. Die Diapedesisblutungen fanden sich hauptsächlich in Venen und Piacapillaren. Weit häufiger sieht man im Bereich der Purpura die typischen Ringblutungen, die ja bekanntlich aus dem Zentralgefäß, dem nekrotischen Innenhof und dadurch einem Ring von Erythrozyten gebildeten Außenzone bestehen. An einzelnen Stellen lagen die Blutungen so dicht, daß sie zu größeren Haemorrhagien zusammengeflossen waren und das Bild der „roten Erweichung" hervorgerufen hatten. Meist sieht man in ihren Zentren ein Gefäß, das sehr ausgesprochene Veränderungen zeigte; es war sehr häufig konzentrisch oder mehr exzentrisch ausgebuchtet. Die Kerne der Ge-

fäßwandzellen waren mannigfach verändert, geschrumpft, in karyorhektischem Zerfall begriffen, zum Teil schon ganz verschwunden, wobei die Gefäßwand ein eigenartiges homogen-glasiges Aussehen aufwies. Die Endothelzellen waren meist stark verfettet, gebläht oder völlig zerfallen. In verschiedenen Ringblutungen sah man überhaupt kein Gefäß. Entweder war es im Schnitt nicht getroffen oder nekrotisch. Der mehr oder weniger breite Innenhof der Ringblutungen bestand aus koaguliertem nekrotischem Nervengewebe. Seine Struktur war verschieden, grobschollig, feinkörnig, fädig, homogen, sehr häufig radiär gestreift. Meist umgab den Innenhof das Zentralgefäß konzentrisch als Kugel oder als Spindel, oder die Nekrose hatte sich mehr exzentrisch und zwar dort am stärksten entwickelt, wo das Gefäß die gelöste Ausbuchtung und die schwersten Wandveränderungen aufwieß. Am äußeren Rand des Innenhofes sah man immer als eine Art Grenzwall gegen den Außenring zahlreiche, unterschiedlich locker oder dicht gebaute Zellkerne, zum Teil in karyorhektischem Kernzerfall begriffen. Es waren die Gliazellen, die am Rande des Innenhofes gewuchert waren. Der Innenhof der Ringblutung wurde von der „Außenzone" umgeben. Sie bestand aus Erythrozyten, die noch überall gut erhalten waren und noch keine Abbauerscheinungen zeigten, ein Zeichen dafür, daß die Ringblutungen erst wenige Tage alt sein konnten. Die Außenzone war meist stark entwickelt. Oft sah man aber auch Ringblutungen, bei denen die Außenzone sehr schmal war und nur aus kleinen Häutchen von Erythrozyten bestand, oder wo letztere ganz fehlten. Es handelte sich bei diesen, da überhaupt kein Blutaustritt vorlag, nicht um Ringblutungen, sondern um „perivasculäre Nekrosen" der Marksubstanz. Ein zahlenmäßiger Vergleich ergab, daß die Ringblutungen verhältnismäßig noch zahlreicher als Diapedesisblutungen waren. Was die übrigen Gehirnveränderungen betrifft, fand Weimann eine starke Gefäßhyperämie auch in der Pia. Stellenweise waren größere perivasculäre Blutaustritte oder mehr flächenhafte Blutungen zu sehen. Es fanden sich reichlich Makrophagen in der Pia mit Fetttropfen. Die Wandzellen der Piagefäße, besonders die Endothelzellen, waren teilweise stark verfettet. Die Besichtigung der Hirnrinde ergab lediglich eine starke Blutfüllung ihres ganzen Kapillarnetzes und ihrer größeren Gefäße. Diapedesisblutungen traten ganz in den Hintergrund. Die Glia wies in der Rinde keine besonderen Veränderungen auf. Der Befund im ganzen Hirnstamm und Kleinhirn entsprach im allgemeinen dem in der Rinde. Eine Untersuchung des Rückenmarks nahm Weimann nicht vor.

Wie man sieht, ist der Befund nicht sehr eindrucksvoll. Es besteht bei der relativ geringen Kausitik so Veranlassung, die Untersuchung des Zentralnervensystems bei zur Beobachtung kommender Fälle von Veronalvergiftung vorzunehmen. Das ist in einem, im pathologischen Institut Heidelberg zur Sektion gekommenen Fall geschehen.

Es handelte sich dabei um einen 43jährigen Mann, der sich in Suizidabsicht aus einer Drogerie 2 Rollen Veronal verschaffte. Wie groß die Menge war, ist nicht angegeben. In vollständig bewußtlosem Zustande wurde er in die medizinische Klinik zu Heidelberg eingeliefert.* Das Gesicht war gerötet und leicht zyanotisch. Pupillenreaktionen auf beiden Seiten positiv. Patellarreflexe ebenfalls. Der Herzbefund war normal. Der Puls gut gefüllt und frequent. Der Blutdruck betrug 120 mm Hg. Der Patient erhält während der ersten 5 Stunden nach Einlieferung insgesamt 20 ccm Coramin i. V. und 5 i. m. Außerdem wurden ein Aderlaß vorgenommen, wobei die außerordentliche Gerinnungsschnelligkeit des Blutes auffällt. Bekommt weiterhin 40 ccm 50 proz. Traubenzucker und 10 ccm Kochsalzlösung i. V. Der Patient hebt zeitweise spontan etwas den Kopf und macht Brechbewegungen, ohne daß etwas herausbefördert wird. Am Abend des Einlieferungstages werden nochmals 10 ccm Coramin i. V. u. 5 ccm i. m. gegeben. Am folgenden Tage ist Patient aus seiner Bewußtlosigkeit noch nicht erwacht. Es werden wieder 20 ccm Coramin i. V. und 2 mal 5 ccm Coramin i. m. gegeben. In der Nacht tritt zunehmende Verschlechterung ein. Das Gesicht wird blasser. Der Puls ist stark arythmisch und inaequal. Am Morgen des dritten Tages nach der Einlieferung stirbt der Patient.

Der Obduktionsbefund ergab Tod an Herzlähmung. Dilatation des Herzens. Bronchopneumonie beider Lungenunterlappen. Tracheitis. Stauung der inneren Organe. Milzschwellung mit Haemosiderose. Beginnende Arteriosklerose.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten Stücke, die den verschiedensten Teilen des Hirns entnommen waren.

Wir geben den Untersuchungsbefund zusammenfassend:

Die Veränderungen waren nicht sehr hochgradig, doch immerhin in die Augen fallend. Sie wichen von dem bisher Bekannten (siehe oben) nicht ab. Es fand sich eine Hyperämie der Gefäße mit Erweiterung der adventitiellen Lymphräume mit perivasculärem Oedem. Man sah innerhalb der Lichtungen der Gefäße hie und da Leukostase, auch Austritt weißer Blutkörperchen in den adventitiellen Lymphraum. Die Pia-Glia-Grenzmembran war erhalten, das perivasculäre Gliagewebe zum Teil reaktiv verändert. Die Makrogliozyten waren groß. Hie und da war auch eine Vergrößerung von Mesogliozyten deutlich. Ganz vereinzelt auch abgerundete Makrogliozyten. Zur Körnchenzellenentwicklung war es nicht gekommen. Auch fehlten Infiltrierungen der Gefäßwandung und Knötchenbildung durch gewucherte Glia. Innerhalb der weißen Substanz sah man hie und da kleine, offenbar

* Ich danke Herrn Prof. Stein für die Erlaubnis zur Veröffentlichung der klinischen Angaben sehr.

durch Oedem bedingte Lückenfelder. Die Gewerbsfaserung schien auseinandergedrängt. Eine stärkere Reaktion in dem Gliagewebe ließ sich jedoch nicht feststellen. Die Ganglienzellen waren teilweise unverändert, teilweise ließen sie eine Strukturabweichung erkennen. Sie waren nicht sehr hochgradig. Man sah eine Schwellung des Plasmas, partiellen Tigroidschwund, auch Vergrößerung des Zellkernes und exzentrische Verlagerung. Die Dentriten und Nervenfortsätze waren gut erkennbar. In der Umgebung der Ganglienzellen hie und da auch reaktive Veränderungen der Glia, Kernvergrößerung, auch Vermehrung. Stärkere Veränderungen im Sinne des Zellschwundes und -zerfalles waren nicht vorhanden. Die Hirnrinde zeigte ein geringes Oedem, geringe Schwellung einzelnen Ganglienzellen mit exzentrischer Kernverlagerung, Abrundung des Zelleibes, feinkörnige Beschaffenheit der Tigroidsubstanz, teilweise partieller Schwund des Tigroids. Die adventiellen Lymphräume waren ausgeweitet. Die Pia-Glia-Grenzmembran weitgehend intakt.

So ging also der zu erhebende Gehirnbefund an der Hirnrinde nicht über die auch feststellbaren Veränderungen hinaus.

Zusammenfassung:

Ein im pathologischen Institut Heidelberg zur Beobachtung gekommener Fall von Veronalvergiftung gab mir Veranlassung, das Hirn auf histologische Veränderungen zu untersuchen. Sie ließen sich in Form geringgradiger Degeneration der Hirnrindenzellen, auch der Ganglienzellen an anderen Hirnteilen, geringgradiger, vorwiegend makrogliöser Reaktion um die Gefäße und ödematöse Durchtränkung der Hirnsubstanz erheben.

Die bisher in der Literatur niedergelegten Untersuchungsergebnisse bei Veronalvergiftung sind zusammengestellt.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. A. Schmincke für die gütige Ueberlassung des Themas, sowie für die Anregungen bei der Abfassung derselben, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Heidelberg, den 8. Juli 1934.

Literatur.

Bachem:

Verhalten des Veronals im Tierkörper bei einmaliger und chronischer Dauerreichung. Arch. f. exp. Path. 63. 1910.

Bethoraschsky:

Hirnveränderungen nach Veronalvergiftung. Ref. z. Neurol. 22. 86.

Ehrlich:

Selbstmord mit Veronal. Münchner Med. Wochschr. 1906.

Hage:

Ueber Veronalvergiftung. Vjschr. gerichtl. Med. III. F. 62/63.

5. Husemann:

Ueber tödliche Veronalvergiftung Vjschr. gerichtl. Med. 50.

Jakoby:

Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Arch. f. exer. path. 66. 1911.

Keser:

Ueber die Lokalisation des Veronals im Gehirn. Arch. f. exp. Path. 127. 1927.

Oppenheim:

Zur Kenntnis der Veronalvergiftung Dtsch. Z. Nervenheilk. 57. 1917.

Paulsen:

Lehrbuch der Pharmakologie.

Remmel:

Veronalvergiftung. Charite Ann. 36. 1912.

Seifert:

Ueber Veronalvergiftung. Aus Nebenwirkungen der neueren Arzneimittel.

Weimann:

Ueber Hirnpuerpera bei akuten Vergiftungen. Dtsche Z. gerichtl. Med.

Lebenslauf.

Ich, Erich Ottnat, Sohn des Brandversicherungsoberamtmannes Ottnat zu Neustadt a. d. Haardt, wurde geboren am 20. August 1909 zu Passau. Die Volksschule besuchte ich ab Mai 1916 in Kusel (Pfalz). Im September 1920 trat ich in das humanistische Gymnasium über. Im Februar 1929 legte ich am humanistischen Gymnasium in Neustadt die Reifeprüfung ab.

Die vorklinischen Semester verbrachte ich in München und Heidelberg. Im Wintersemester 1931/32 bestand ich daselbst das Physikum. In den klinischen Semestern besuchte ich die Universitäten Rostock, Innsbruck, Freiburg und Heidelberg. Nach Ablauf des 11. Semesters legte ich in Heidelberg das medizinische Staatsexamen ab.

Heidelberg, 15. Januar 1935.

Erich Ottnat.